

# PSA zur Früherkennung des Prostatakarzinoms

Annabel Spek, Bernadett Szabados, Alexander Roosen, Christian Stief

Ein erhöhter Wert des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) deutet auf eine Veränderung der Prostata hin. Ob dieser Gewebemarker sich jedoch zur Früherkennung von Prostatakrebs eignet, ist umstritten. Alter, Lebenserwartung und individuelles Risiko der Patienten entscheiden darüber, ob ein solches Screening sinnvoll ist.

**Steigende Inzidenz** | Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebsart des Mannes. Dennoch – oder gerade deswegen – scheint kein Krankheitsbild in Bezug auf Übertherapie und Überdiagnose so umstritten zu sein. In Deutschland wird das Thema Prostatakrebs mit großem öffentlichen und wirtschaftlichen Interesse verfolgt – gerade in Bezug auf die stetig gestiegene Prävalenz und Inzidenz mit etwa 65 800 Neuerkrankungen im Jahr 2010 [1]. Im Jahr 2014 sollten die Neuerkrankungsfälle über 70 000 hinausgehen. Ganz im Gegensatz zur Inzidenz zeigt die altersstandardisierte Mortalität seit Mitte der 1990er Jahre rückläufige Zahlen. Dieser Trend liegt u.a. auch an der Verbreitung und vor allem der Nutzung des PSA-Tests.

## Prostatakrebs und PSA

**Kosten** | Derzeit gibt es in Deutschland eine von den Krankenkassen bezahlte urologische Untersuchung zur Früherkennung von Prostatakrebs. Diese beinhaltet nur die digitale rektale Untersuchung der Prostata und des Enddarms – die Kosten der Bestimmung des PSA-Werts muss der Patient selbst tragen [2]. Umso mehr interessiert es natürlich den Betroffenen, ob und wann er diesen Wert bestimmen lassen sollte.

**Definition** | Das Prostata-spezifische Antigen (PSA) ist eine Serinprotease – ein Enzym, das vom Drüsenepithel der Prostata und den periurethralen Drüsen produziert wird. Es dient der Samenverflüssigung. Naturgemäß ist es auch beim Gesunden nachweisbar.

Deshalb spricht man beim PSA von einem Gewebemarker, nicht von einem reinen Tumormarker.

Im Blut ist die Konzentration von PSA um den Faktor 1000 kleiner als in der Samenflüssigkeit, mit Werten unter 4 ng/ml. Ein erhöhter PSA-Wert geht somit mit einer Veränderung der Prostata einher. Diese muss jedoch nicht immer bösartig sein: Bei einer benignen Prostatahyperplasie kön-

nen die Werte ebenso erhöht sein wie bei einer Prostatitis, der Entzündung der Prostata [3].

**Grenzwerte** | Früher einigte man sich auf einen starren Grenzwert von 4 ng/ml – egal welchen Alters. Dies führte jedoch zu schlechter Prognosegenauigkeit des PSA. Zur Folge hatte dies eine Überdiagnostik und immer häufiger auch ein Übersehen von einem Prostatakarzinom. Mittlerweile ist man dazu übergegangen, altersspezifische Grenzwerte zu betrachten (► Tab. 1). Neben dem abgenommenen Momentanwert, ist es ebenso wichtig,

- Anstiegs geschwindigkeit und
- freies PSA

miteinzubeziehen [4, 5]. Ein einmalig erhöhter PSA-Wert sollte nach ca. 3 Wochen unter Berücksichtigung von eventuellen Störfaktoren kontrolliert werden. Eine vorherige Tastuntersuchung beeinflusst entgegen der landläufigen Meinung den PSA-Wert kaum (eine Werterhöhung von 0,26–0,4 konnte nachgewiesen werden) [6, 7]. Praxisrelevant ist jedoch eine Erhöhung des PSA-Wertes direkt nach einem akuten Harnverhalt. Für eine aussagekräftige Bestimmung sollte man dann mindestens 2 Wochen mit der Blutabnahme warten [8].

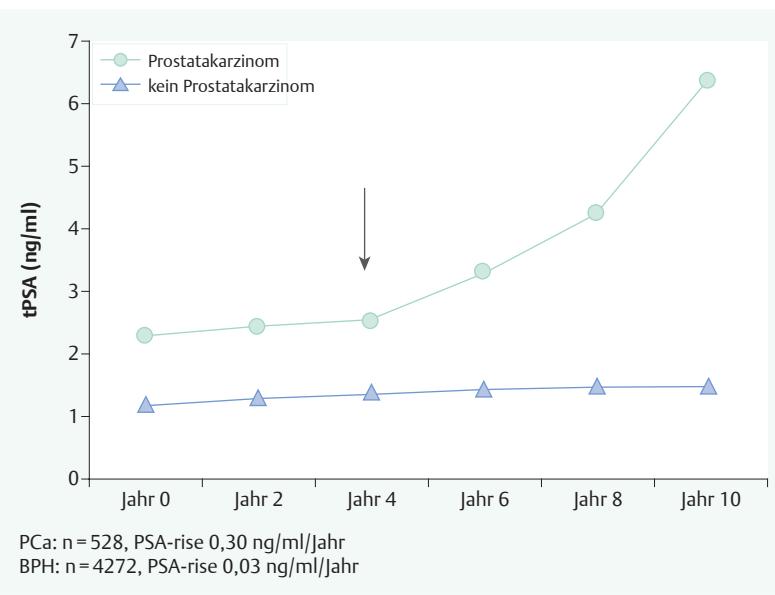
## Ursachen erhöhter PSA-Werte

**Falsch niedrige PSA-Konzentrationen** | Viele Patienten nehmen aufgrund obstruktiver Miktionsbeschwerden Medikamente ein.

Gerade deshalb ist eine dezidierte Medikamentenanamnese wichtig.

Alter in Jahren	PSA-Wert in ng/ml
40–49	0–2,5
50–59	0–3,5
60–69	0–4,5
70–79	0–6,5

**Tab. 1** Altersspezifische PSA-Grenzwerte [9].



**Abb. 1** PSA-Anstiegs geschwindigkeit vor Diagnose eines Prostatakarzinoms [21].

Denn die Einnahme von 5-Alpha-Reduktase-Inhibitoren, Finasterid oder Dutasterid, erniedrigt signifikant die Serum-PSA-Konzentration [10–12]. Finasterid reduziert den PSA-Wert nach einer Ein nahmedauer von 6 Monaten im Durchschnitt um 50% (–81% bis +20% wurden in Studien beobachtet). Die Ergebnisse der REDUCE-Studie (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) deuten darauf hin, dass ein PSA-Anstieg unter antiandrogener Therapie mit einem erhöhten Krebsrisiko verbunden ist [12].

**Korrelation von PSA mit Malignität** | In einer systematischen Übersichtsarbeit hat die American Cancer Society die Sensitivität sowie Spezifität des PSA bei einem Cutoff-Wert von 4 ng/ml untersucht. Mit einer Sensitivität von 21% wurde tatsächlich ein Prostatakarzinom gefunden. Bei high-grade-Karzinomen (mind. Gleason-Score 8) lag diese mit 51% deutlich höher, bei einer Spezifität von 91% [13].

Der positive Vorhersagewert bei einer PSA-Konzentration über 4 ng/ml beträgt etwa 30%. Das heißt, dass bei nicht einmal einer von 3 Personen mit erhöhten PSA-Werten in der Biopsie ein Karzinom gefunden wird [14–16].

**Tab. 2** Empfehlungen AUA vs. EAU 2013.

AUA 2013	EAU 2013
<ul style="list-style-type: none"> <li>► &lt;40 Jahren kein Screening</li> <li>► 40–55 Jahre: kein Screening bei durchschnittlichem Risiko</li> <li>► 55–69 Jahre: gemeinsame Entscheidungsfindung</li> <li>► 70 Jahre, Lebenserwartung &lt;10–15 Jahre: kein Screening</li> <li>► Screening-Intervall 2 Jahre „may be preferred“</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>► Früherkennung reduziert Mortalität</li> <li>► Früherkennung reduziert Metastasierung bei Diagnose</li> <li>► Baseline-PSA mit 40–45 Jahren sinnvoll</li> <li>► flexible Screening-Intervalle</li> <li>► Screening bei &gt;10 Jahren Lebenserwartung auch bei &gt;70-jährigen Männern</li> <li>► multivariate Risikovorhersage</li> </ul>

## PSA-Screening als Früherkennung?

**Altersabhängige Tests** | Schon seit langem diskutiert man nicht nur im europäischen Raum viel über den Sinn eines flächendeckenden Screening-Programms mittels PSA-Wert. Die deutsche epidemiologische PROBASE-Studie untersucht die Vor- und Nachteile einer PSA-Konzentrationsmessung bei 45-jährigen Männern: Anhand davon versucht sie, ein risikoadaptiertes Intervall für weitere Messungen zu empfehlen [1].

International gibt es viele Diskussionen mit dem Konsens, dass ein generelles PSA-Screening bei Männern über 75 Jahre nicht sinnvoll sei [17–19].

Des Weiteren haben die Ergebnisse mehrerer Studien gezeigt, dass es durch ein PSA-Screening keinen Unterschied im tumorspezifischen Überleben gibt. Ebenso gibt die amerikanische Gesellschaft für Urologie (AUA) andere Empfehlungen als die europäische Gesellschaft (EAU) (► Tab. 2). In Europa hat man sich darauf geeinigt, dass ein Baseline-PSA-Wert in relativ jungen Jahren hohe Aussagekraft hat und daher bestimmt werden sollte.

**Lebenserwartungs-abhängige Tests** | Zudem ist nicht rein das Alter ausschlaggebend, ab wann man den PSA-Wert sinnvollerweise nicht mehr messen sollte. Auch das biologische Alter des Patienten bzw. seine individuelle Lebenserwartung spielen eine Rolle. Liegt diese oberhalb von 10 Jahren, sollte eine Bestimmung erfolgen, da bei dieser Konstellation eine Therapie sinnvoll und durchführbar ist [20].

**Intervalle nach individuellem Risiko** | Ebenso sollten die Intervalle, in denen der PSA-Wert kontrolliert wird, vom individuellen Risiko abhängig gemacht werden – ohne eine generelle Empfehlung zu gewissen Zeitintervallen. Hierbei ist vor allem die Anstiegsgeschwindigkeit des PSA-Werts nicht außer Acht zu lassen. Eine Arbeit von Berger et al. zeigt sehr gut, wie sich bei malignem Wachstum in der Prostata im Gegensatz zu benignem Geschehen die PSA-Wert-Veränderungen vor Diagnosestellung unterscheiden [21]. In ► Abb. 1 lässt sich ein durchschnittlicher PSA-Anstieg um 0,03 ng/ml/Jahr bei benigner Prostatahyperplasie

sie (BPH) veranschaulichen; vor Diagnose eines Prostatakarzinoms hingegen lässt sich ein PSA-Anstieg von durchschnittlich 0,3 ng/ml/Jahr nachweisen.

**Weitere Studien nötig |** Noch gibt es keinen Konsens darüber, ob eine Früherkennung mittels PSA-Wert sinnvoll ist oder nicht. Es sind noch weitere Studien und Daten notwendig, um eine konkrete Aussage bzw. Entscheidung zu diesem Thema zu treffen.

#### Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ PSA zur Früherkennung ist ein weltweit sehr kontrovers diskutiertes Thema.
- ▶ Die Früherkennung reduziert die Mortalität um 25–30%.
- ▶ Die Früherkennung verhindert eine Metastasierung, die erst bei Diagnosestellung durch frühere und engmaschigere PSA-Kontrolle auch erkenntlich wird.
- ▶ Die PSA-Bestimmung ist in jungem Alter (45–50 Jahre) wichtig für die individuelle Risikoabschätzung.
- ▶ Bei mindestens 10-jähriger Lebenserwartung ist die PSA-Wert-Bestimmung auch bei >70-Jährigen indiziert.
- ▶ Aktuell rekrutiert die PROBASE-Studie, die epidemiologische Daten zum Thema Screening und risikoadaptierte PSA-Tests in Deutschland erfasst ([www.probase.de](http://www.probase.de)).

#### Literatur

- 1 RKI. Zentrum für Krebsregisterdaten. Prostatakrebs. Im Internet: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html); letzter Zugriff: 3.9.2015
- 2 AOK. Früherkennung Prostatakrebs. Im Internet: [www.aok.de/portale/bundesweit/psa/content/](http://www.aok.de/portale/bundesweit/psa/content/); letzter Zugriff: 21.8.2015
- 3 Breul J, Block T, Niesel T, Hartung R. Beeinflussung des PSA-Serumspiegels durch die digitale rektale Untersuchung, durch Prostatitis und durch Stanzbiopsie. In: Faul P, Altwein J, Hrsg. Screening des Prostatakarzinoms. Heidelberg: Springer; 1995: 144–148
- 4 Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol* 2008; 54: 976–977; discussion 978–979
- 5 Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol* 2014; 65: 124–137
- 6 Chybowski FM, Bergstrahl Ej, Oesterling JE. The effect of digital rectal examination on the serum prostate specific antigen concentration: results of a randomized study. *J Urol* 1992; 148: 83–86
- 7 Effect of digital rectal examination on serum prostate-specific antigen in a primary care setting. The Internal Medicine Clinic Research Consortium. *Arch Intern Med* 1995; 155: 389–392
- 8 Tchetgen MB, Oesterling JE. The effect of prostatitis, urinary retention, ejaculation, and ambulation on the serum prostate-specific antigen concentration. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 283–291
- 9 Thompson IM, Ankerst DP, Chi C et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 529–534
- 10 Andriole GL, Bostwick D, Brawley OW et al. The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy: results from the REDUCE study. *J Urol* 2011; 185: 126–131
- 11 Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ et al. Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. Results from the North American phase III clinical trial. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 627–636
- 12 Marberger M, Freedland SJ, Andriole GL et al. Usefulness of prostate-specific antigen (PSA) rise as a marker of prostate cancer in men treated with dutasteride: lessons from the REDUCE study. *BJU Int* 2012; 109: 1162–1169
- 13 Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB et al. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 70–98
- 14 Schröder FH, van der Cruijsen-Koeter I, de Koning HJ et al. Prostate cancer detection at low prostate specific antigen. *J Urol* 2000; 163: 806–812
- 15 Brawer MK, Chetner MP, Beatie J et al. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147(3 Pt 2): 841–845
- 16 Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 152(6 Pt 1): 2031–2036
- 17 Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384: 2027–2035
- 18 Thompson IM, Tangen CM. Prostate cancer screening comes of age. *Lancet* 2014; 384: 2004–2006
- 19 U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149: 185–191
- 20 Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: Cd004720
- 21 Berger AP, Deibl M, Strasak A et al. Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. *Urology* 2007; 69: 134–138

#### Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.



**Dr. med. Annabel Spek**  
ist Assistenzärztin an der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der Universität München.  
Annabel.Spek@med.uni-muenchen.de



**Bernadett Szabados**  
ist Assistenzärztin an der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der Universität München.  
Bernadett.Szabados@med.uni-muenchen.de



**PD Dr. med. Alexander Roosen**  
ist Oberarzt an der Klinik für Urologie der Augusta-Kliniken Bochum.  
Roosen@augusta-bochum.de



**Prof. Dr. med. Christian Stief**  
ist Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums der Universität München.  
Christian.Stief@med.uni-muenchen.de